

Н. О. Сирота<sup>1</sup>, С. В. Кемський<sup>2</sup>, А. В. Больбут<sup>2</sup>, І. І. Чернобаєв<sup>2</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний університет «Києво-Могилянська академія»

04655, м. Київ, вул. Григорія Сковороди, 2. E-mail: natalie.syrota@gmail.com

<sup>2</sup> Інститут органічної хімії НАН України

## Синтез похідних тетра(гекса)гідро[1,2,3]триазоло-[4,5-е][1,4]діазепінів та їх ацилювання

**Мета роботи** – дослідження умов відновлення 5-гідрокси[1,2,3]-триазоло-[4,5-е][1,4]діазепінів та розробка способу синтезу їх тетра- та гексагідропохідних.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що функціональні гідроксильна та карбонільна групи 5-гідрокси[1,2,3]триазоло-[4,5-е][1,4]діазепінів схильні до селективного відновлення комплексними гідридами металів, що дозволило розробити методи синтезу їх гідрованих похідних та провести ацилювання діазепінового циклу.

**Експериментальна частина.** Взаємодією 5-гідрокси[1,2,3]триазоло-[4,5-е][1,4]діазепінів із 2-кратним надлишком  $\text{NaBH}_4$  в киплячому ізопропанолі проведено селективне відновлення гідроксильної групи, що стало підставою для отримання похідних тетрагідро[1,2,3]триазоло-[4,5-е][1,4]діазепін-8(3H)-онів з виходами 61-82 %. Здійснити повне відновлення діазепінового циклу вдається тільки при використанні 5-кратного надлишку гідруючої системи  $\text{LiAlH}_4\text{-Me}_3\text{SiCl}$  і довготривалому кип'ятінні в ТГФ. Показано, що синтезовані тетрагідропохідні при дії ангідридів аліфатичних карбонових кислот схильні до селективного ацилювання по атому  $\text{N}^4$  діазепінового циклу, а гексагідропохідні утворюють продукт ацетилювання по атомах  $\text{N}^4$  та  $\text{N}^6$ .

**Висновки.** Знайдені умови часткового та повного відновлення 5-гідрокси[1,2,3]триазоло-[4,5-е][1,4]діазепінів, розроблені зручні методи синтезу тетрагідро- та гексагідропохідних і здійснена їх спрямована функціоналізація ацильними групами.

**Ключові слова:** похідні [1,2,3]триазоло-[4,5-е][1,4]діазепінів; селективне відновлення; комплексні гідриди металів; ацилювання

N. O. Syrota, S. V. Kemskey, A. V. Bol'but, I. I. Chornobaev, M. V. Vovk

### The synthesis of derivatives of tetra(hexa)hydro[1,2,3]triazolo-[4,5-e][1,4]diazepines and their acylation

**Aim.** To study the conditions for reduction of 5-hydroxy[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines and develop the method for the synthesis of their tetra- and hexahydroderivatives.

**Results and discussion.** It has been found that the functional hydroxy and carbonyl groups of 5-hydroxy[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines tend to selective reduction with complex metal hydrides, and it has allowed to develop methods for the synthesis of their hydrogenated derivatives and to carry out the acylation of the diazepine cycle.

**Experimental part.** The selective reduction of the hydroxy group was obtained by the interaction of 5-hydroxy[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines with a 2-fold excess of  $\text{NaBH}_4$  in the boiling isopropanol. It allowed obtaining derivatives of tetrahydro[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepine-8(3H)-one with the yield of 61-82 %. The complete reduction of the diazepine cycle can be achieved only by using a 5-fold excess of  $\text{LiAlH}_4\text{-Me}_3\text{SiCl}$  hydration system and long-term boiling in THF. It has been shown that the tetrahydroderivatives synthesized with aliphatic carboxylic anhydrides are prone to selective acylation of the  $\text{N}^4$  diazepine ring atom, while hexahydroderivatives form a product of acetylation at  $\text{N}^4$  and  $\text{N}^6$  atoms.

**Conclusions.** The conditions for the partial and complete reduction of 5-hydroxy[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines have been found, convenient methods for the synthesis of tetrahydro- and hexahydroderivatives have been developed, and their directed functionalization by acyl groups has been performed.

**Key words:** derivatives of [1,2,3] triazolo [4,5-e][1,4] diazepines; selective reduction; complex hydrides of metals; acylation

Н. А. Сирота, С. В. Кемский, А. В. Больбут, И. И. Чернобаев, М. В. Вовк

### Синтез производных тетра(гекса)гидро[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепинов и их ацилирование

**Цель работы** – исследование условий восстановления 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепинов и разработка способа синтеза их тетра- и гексагидропроизводных.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что функциональные гидроксильная и карбонильная группы 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепинов склонны к селективному восстановлению комплексными гидридами металлов, что позволило разработать методы синтеза их гидрированных производных и провести ацилирование diaзепинового цикла.

**Экспериментальная часть.** Взаимодействием 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепинов с 2-кратным избытком  $\text{NaBH}_4$  в кипящем изопропанолі проведено селективное восстановление гидроксильной группы, что стало основанием для получения производных тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепина-8(3H)онов с выходами 61-82 %. Осуществить полное восстановление diaзепинового цикла удастся только при использовании 5-кратного избытка гидрирующей системы  $\text{LiAlH}_4\text{-Me}_3\text{SiCl}$  и длительном кипячении в ТГФ. Показано, что синтезированные тетрагидропроизводные при воздействии ангидридов аліфатических карбоновых кислот склонны к селективному ацилированию по атому  $\text{N}^4$  diaзепинового цикла, а гексагидропроизводные образуют продукт ацетилирования по атомам  $\text{N}^4$  и  $\text{N}^6$ .

**Выводы.** Найдены условия частичного и полного восстановления 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепинов, разработаны удобные методы синтеза тетрагидро- и гексагидропроизводных и осуществлена их направленная функционализация ацильными группами.

**Ключевые слова:** производные [1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепинов; селективное восстановление; комплексные гидриды металлов; ацилирование

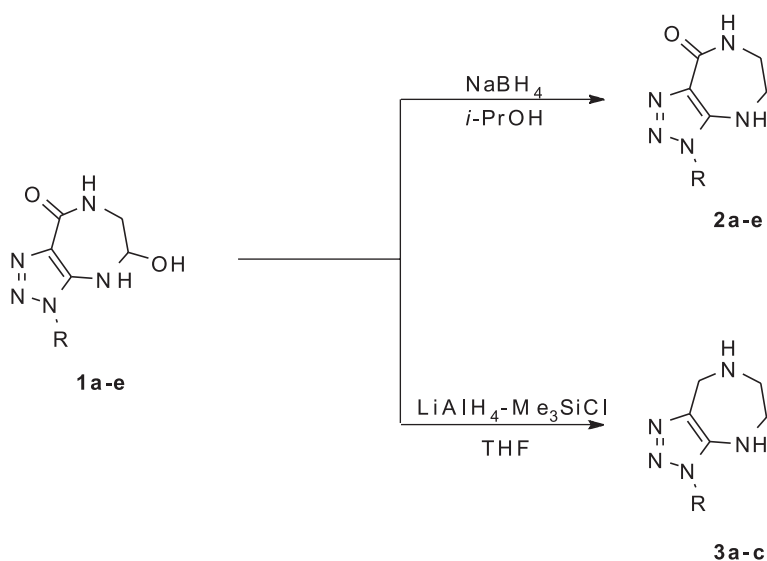
Гетероциклічні системи з діазепіновими ядрами відіграють важливу роль у сучасних медичних та фармацевтичних дослідженнях завдяки своїй різноплановій біоактивності. Серед них в останні десятиріччя значна увага зосереджена на 1,4-бензодіазепінах [1] як на привілейованих структурах для дизайну інноваційних лікарських засобів та фізіологічно активних речовин [2-5]. Особливе місце в їх ряду займають структури із частково або повністю гідрованим діазепіновим циклом, відомі як інгібітори ферментів: полі(АДГ)полімерази-1 [6-8], дипептидилпептидази [9], фарнезилтрансферази [10, 11]; агоністи серотонін-5-гідрокситриптамін-2d рецептора [12], блокатори допамінових рецепторів  $D_4$  [13], антибактеріальні [14] та анти-BII [15] агенти. Не менш перспективними для біологічного скринінгу видаються 1,4-діазепіни, анельовані із піразольним та імідазольним ядрами. Серед перших знайдені селективні інгібітори фосфодіестерази [16] та антагоністи рецепторів окситоцину [17], а серед других – антагоністи аденозинових рецепторів [18] та інгібітори металоензиму гуанази [19].

Нещодавно ми описали зручний метод синтезу похідних малодослідженої гетероциклічної системи – 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*] [1,4]діазепінів **1** [20], які є ізоелектронними аналогами інгібітора гуанази ізоазепіноміцину [21]. Особливості будови їх діазепінового циклу полягають у структурній комбінації карбамільного та амінального фрагментів, які характеризуються відмінною здатністю до дії відновлюючих реагентів. Саме тому з урахуванням раніше отриманих результатів по відновленню споріднених 7-гідрокситетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4(1*H*)-онів [22] у поданому повідомленні нами описано часткове та

повне відновлення діазепінового ядра сполук **1a-e** при дії борогідриду натрію та літійалюмогідриду, а також подальше ацилювання деяких із отриманих продуктів.

Встановлено, що триазолодіазепіни **1a-e** при 8-годинному кип'ятінні в ізопропанолі з 2-кратним надлишком  $\text{NaBH}_4$  піддаються селективному відновленню гідроксильної групи з утворенням з виходами 61-82 % похідних тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-онів **2a-e**. Натомість здійснити відновлення поруч із гідроксильною карбонільною групою сполук **1a-c** вдається при використанні 5-кратного надлишку системи  $\text{LiAlH}_4\text{-Me}_3\text{SiCl}$  при 2-добовому кип'ятінні в ТГФ. Слід зазначити, що вихід цільових продуктів **3a-c** при цьому не перевищує 57 % внаслідок того, що не вдається досягти повної конверсії субстрату. У разі сполук **1d,e** із донорними замісниками в ароматичному ядрі таке перетворення не приводить до позитивного результату навіть при 72-годинному нагріванні реагентів (схема 1, табл. 1).

Будова синтезованих сполук надійно підтверджена їх спектральними параметрами. Зокрема в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тетрагідропохідних **2a-e** наявні розділені або такі, що накладаються, мультиплети метиленових протонів діазепінового циклу при 3,27-3,37 м. ч. В свою чергу, в гексагідропохідних **3a-c** з'являються додаткові мультиплети протонів метиленової групи в положенні 8 біциклічної системи при 2,81-2,92 м. ч. (табл. 2). Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполук **2a-e** характеризуються сигналами атомів вуглецю метиленових (41,4-46,6 м. ч.) та карбонільної (163,5-164,5 м. ч.) груп. Для гексагідропохідних **3a-c** замість останніх присутні сигнали метиленової групи в діапазоні 46,3-46,4 м. ч. (табл. 3).



1,2: R = *i*-Bu(a), Bn(b), Ph(c), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(e)

3: R = *i*-Bu(a), Bu(b), Ph(c)

Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу  
сполук **2a-c**, **3a-e**, **4a-d**, **5a**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>2a</b>	81	> 250	210	51,47	7,30	33,62	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	51,66	7,23	33,47
<b>2b</b>	68	> 250	244	59,44	5,47	28,61	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	59,25	5,39	28,79
<b>2c</b>	64	> 250	230	57,84	4,69	30,29	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O	57,63	4,84	30,55
<b>2d</b>	61	> 250	244	59,41	5,51	28,97	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	59,25	5,39	28,79
<b>2e</b>	82	> 250	260	55,41	5,11	27,18	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	55,59	5,05	27,01
<b>3a</b>	51	108-110	196	55,51	8,71	35,71	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	55,36	8,78	35,87
<b>3b</b>	57	олія	230	62,64	5,68	30,75	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	62,86	6,59	30,54
<b>3c</b>	43	олія	216	61,51	6,17	32,32	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>	61,38	6,09	32,54
<b>4a</b>	88	216-218	252	52,74	6,95	27,59	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	52,58	6,82	27,87
<b>4b</b>	91	212-214	266	54,11	7,13	26,59	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	54,32	7,22	26,40
<b>4c</b>	92	224-226	300	60,34	5,81	23,21	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	60,19	5,72	23,40
<b>4d</b>	71	220-222	330	58,21	5,67	21,44	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	58,35	5,81	21,26
<b>5a</b>	84	183-185	280	55,74	7,68	25,19	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> IN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	55,90	7,59	25,03

Таблиця 2

Дані спектрів ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H сполук **2a-c**, **3a-e**, **4a-d**, **5a**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см <sup>-1</sup>		ЯМР <sup>1</sup> H спектр, δ, м. ч. (J, Гц)
	C=O	N-H	
<b>2a</b>	1619	3294, 3435	0,81-83 м (6H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,11-2,13 м (1H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,21-3,24 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 4,05 д (2H, J = 7,2, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,90 уш.с (1H, NH), 8,15 уш.с (1H, NH)
<b>2b</b>	1615	3280, 3420	3,25-3,32 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 5,47 с (2H, CH <sub>2</sub> Ph), 7,26-7,34 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,72 уш.с (H, NH), 7,95 уш.с (1H, NH)
<b>2c</b>	1617	3285, 3425	3,28-3,31 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,32-3,37 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,96 уш.с (1H, NH), 7,55-7,63 (5H <sub>аром.</sub> ), 7,71 уш.с (1H, NH)
<b>2d</b>	1620	3280, 3427	2,40 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,27-3,32 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,33-3,37 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,87 уш.с (1H, NH), 7,40-7,44 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,68 уш.с (1H, NH)
<b>2e</b>	1623	3286, 3435	3,27-3,34 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 3,84 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6,72 уш.с (1H, NH), 7,15 д (2H <sub>аром.</sub> , J = 8,8), 7,45 д (2H <sub>аром.</sub> , J = 3,6), 7,57 уш.с (1H, NH)
<b>3a</b>	-	3265, 3370	0,85-0,87 м (6H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,03-2,08 м (1H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,84-2,88 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2,98-3,02 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,41 уш.с (1H, NH), 3,76 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,89 д (2H, J = 7,2, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5,64 уш.с (1H, NH)
<b>3b</b>	-	3260, 3372	2,81-2,87 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2,98-3,04 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,19-3,31 уш.с (1H, NH), 3,78 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,36 с (2H, CH <sub>2</sub> Ph), 5,84 уш.с (1H, NH), 7,19-7,34 м (5H <sub>аром.</sub> )
<b>3c</b>	-	3270, 3380	2,84-2,92 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2,99-3,08 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,12-3,28 уш.с (1H, NH), 3,87 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,64 уш.с (1H, NH), 7,51-7,59 м (5H <sub>аром.</sub> )
<b>4a</b>	1621, 1685	3290	0,86-88 м (6H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,06-2,10 м (1H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,41 с (3H, COCH <sub>3</sub> ), 3,29-3,31 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,40-3,43 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,92 д (2H, J = 7,2, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,47 уш.с (1H, NH)
<b>4b</b>	1625, 1690	3293	0,85-87 м (6H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,04 т (3H, J = 7,6, COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,04-2,11 м (1H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,83 кв (2H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,30-3,33 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,41-3,45 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,92 д (2H, J = 7,2, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,47 уш.с (1H, NH)
<b>4c</b>	1621, 1688	3295	1,04 т (3H, J = 7,6, COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,81 кв (2H, COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,32-3,38 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,89-3,5 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,51 с (2H, CH <sub>2</sub> Ph), 7,29-7,35 м (5H <sub>аром.</sub> ), 8,16 уш.с (1H, NH)
<b>4d</b>	1619, 1680	3290	1,19-1,22 м (6H, COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,07 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,75-3,79 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,94-3,97 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,09-4,17 м (1H, COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,53-7,58 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,30 уш.с (1H, NH)
<b>5a</b>	1690, 1705	-	0,89-91 м (6H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,03-2,09 м (1H, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,12 с (3H, COCH <sub>3</sub> ), 2,32 с (3H, COCH <sub>3</sub> ), 3,30-3,37 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,61-3,67 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,73 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,86 д (2H, J = 7,2, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

Таблиця 3

Дані спектрів ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполук **2a-c**, **3a-e**, **4a-d**

Сполука	R	R <sup>1</sup>	C <sup>3a</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>8a</sup>
<b>2a</b>	19,9, 28,8, 52,8	–	122,6	41,4	45,6	163,5	143,0
<b>2b</b>	50,1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 126,9 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 127,3 (C <sup>4</sup> ), 128,4 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 139,9 (C <sup>1</sup> )	–	122,6	42,1	45,5	164,5	143,0
<b>2c</b>	125,3 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 129,8 (C <sup>4</sup> ), 130,5 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 135,3 (C <sup>1</sup> )	–	123,2	41,7	46,4	163,8	143,5
<b>2d</b>	21,1 ( $\text{CH}_3$ ), 123,4 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 128,7 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 135,2 (C <sup>1</sup> ), 139,3 (C <sup>4</sup> )	–	123,4	41,7	46,4	163,8	143,5
<b>2e</b>	55,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 113,3 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 122,5 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 126,7 (C <sup>1</sup> ), 160,7 (C <sup>4</sup> )	–	123,3	42,1	46,5	163,7	141,1
<b>3a</b>	19,5, 28,4, 52,2	–	132,3	51,7	48,6	46,3	142,1
<b>3b</b>	49,0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127,92 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 127,6 (C <sup>4</sup> ), 128,5 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 136,5 (C <sup>1</sup> )	–	132,5	51,5	48,5	46,4	142,2
<b>3c</b>	124,4 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 128,7 (C <sup>4</sup> ), 129,7 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 135,5 (C <sup>1</sup> )	–	132,5	51,4	49,1	46,3	142,0
<b>4a</b>	19,5, 28,4, 52,7	26,4 ( $\text{CH}_3$ ), 171,5 (C=O)	123,2	45,3	52,8	163,3	143,7
<b>4b</b>	19,9, 28,0, 52,8	10,0 ( $\text{CH}_3$ ), 31,2 ( $\text{CH}_2$ ), 175,4 (C=O)	122,7	45,4	52,8	163,3	143,7
<b>4c</b>	49,2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128,0 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 128,8 (C <sup>4</sup> ), 129,0 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 136,5 (C <sup>1</sup> )	9,8 ( $\text{CH}_3$ ), 31,3 ( $\text{CH}_2$ ), 175,5 C=O	122,8	45,2	52,7	163,3	143,8
<b>4d</b>	55,9 ( $\text{OCH}_3$ ), 113,5 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> ), 122,8 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> ), 126,8 (C <sup>1</sup> ), 16,9 (C <sup>4</sup> )	18,7 ( $\text{CH}_3$ ), 34,1 ( $\text{CH}$ ), 176,1 (C=O)	122,7	45,6	52,6	163,7	142,6
<b>5a</b>	19,8, 28,2, 52,9	26,4 ( $\text{CH}_3$ ), 25,1 ( $\text{CH}_3$ ), 171,5 (C=O), 173,6 (C=O)	122,6	49,9	48,9	47,4	143,6

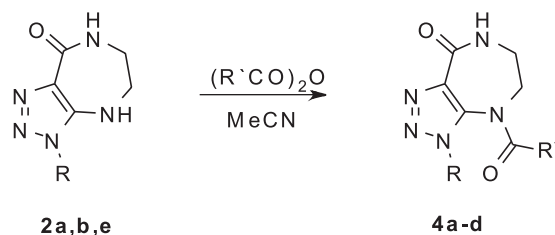
Аміногрупи тетрагідро- **2a-e** та гексагідротриазолодіазепінів **3a-c** суттєво відрізняються реакційною здатністю до процесів ацилювання. Так, сполуки **3a,b,e** при дії оцтового, пропіонового або ізомасляного ангідридів в киплячому ацетонітрилі ацилюються по атому N<sup>4</sup> із утворенням похідних **4a-d**. В той же час гексагідродіазепін **3a** в аналогічних умовах дає діацетильовану похідну **5a** (схема 2).

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **4a-d** окрім уширених синглетів амідних NH-протонів у діапазоні 7,47-8,30 м. ч. фіксуються протони алкільних груп ацильних замісників у положенні 4 в типових для них діапазонах. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  діацетилпохідної **5a** замість сигналів NH-протонів присутні синглети протонів ацетильних груп при 2,12-2,32 м. ч. (табл. 2).

#### Експериментальна хімічна частина

$^{13}\text{C}$ -спектри сполук у таблетках KBr записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 і 125,74 МГц відповідно) у розчинах  $\text{DMSO}-d_6$ , внутрішній стандарт TMS. Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  отримані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (500,13, 125,75 МГц відповідно) у розчинах  $\text{DMSO}-d_6$ . Хроматомас-спект-

ри одержані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 × 15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник DMSO, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту орга-



**4:** R = *i*-Bu, R' = Me (a), Et (b); R = Bn, R' = Et (c);  
R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = Me<sub>2</sub>CH (d)

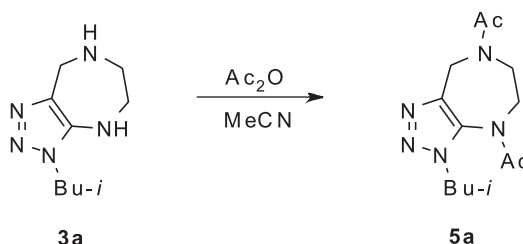


Схема 2



нічної хімії НАМН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і невідкореговані.

**5-Гідрокси-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-они 1a-e** синтезовані за методом [20].

**3-*R*-4,5,6,7-Тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-они 2a-e.** До 5,0 ммоль відповідного 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-ону **1a-e** в 30 мл ізопропанолу додавали при перемішуванні 0,38 г (10 ммоль) борогідриду натрію. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 8 год, випарювали розчинник, додавали 20 мл води та нейтралізували оцтовою кислотою. Утворений осад відфільтровували та сушили на повітрі.

**3-*R*-3,4,5,6,7,8-Гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни 3a-e.** До 2,0 ммоль відповідного 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-ону **1a-e** в 50 мл тетрагідрофурану додавали при перемішуванні 1,1 г (10,0 ммоль) триметилсилілхлориду та 0,38 г (10,0 ммоль) алюмогідриду літію. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 48 год, нейтралізували декагідратом сульфату натрію, відфільтровували та промивали 20 мл тетрагідрофурану, фільтрат випарювали, залишок очищали на препаративно-

му рідинному хроматографі Teledyn Isco Combiflash Companion (елюент хлороформ-метанол, 50 : 1).

**4-Ацил-3-*R*-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-они 4a-d.** До 3,0 ммоль відповідного 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-ону **3a,b,d** в 30 мл ацетонітрилу додавали при перемішуванні 6,0 ммоль відповідного ангідриду. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 4 год, розчинник випарювали, залишок очищали кристалізацією з ізопропанолу.

**4,7-Діацетил-3-ізобутил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін 5a.** До 0,39 г (2,0 ммоль) 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіну **3a** в 25 мл ацетонітрилу додавали при перемішуванні 0,61 г (6,0 ммоль) оцтового ангідриду. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 6 год, розчинник випарювали.

## Висновки

Знайдені умови часткового та повного відновлення 5-гідрокси[1,2,3]триазоло-[4,5-*e*][1,4]діазепінів, розроблені зручні методи синтезу тетрагід-ро- та гексагідропохідних та здійснена їх спрямована функціоналізація ацильними групами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

1. Kaur, N. Synthetic Strategies Applicable in the Synthesis of Privileged Scaffold : 1,4-Benzodiazepine / N. Kaur, D. Kishore // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44, Issue 10. – P. 1375–1413. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.772202>
2. Synthesis, Screening and QSAR Studies of 2,4-Disubstituted 1,5-Benzodiazepine Derivatives / M. S. Bhatia, P. B. Choudhari, K. B. Ingale, B. E. Zarekar // Oriental J. Chem. – 2008. – Vol. 24, Issue 1. – P. 147–152.
3. Alizabeh, A. A Facile and Efficient Synthesis of Arylsulfonamido-Substituted 1,5-Benzodiaepines and N-[2-(3-BenzoylThioureido)aryl]-3-oxobutanamide Derivatives / A. Alizabeh, N. Zohreh // Helv. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 93, Issue 6. – P. 1221–1226. <https://doi.org/10.1002/hlca.200900364>
4. Goswami, P. Organocatalyzed One-Pot Synthesis of Substituted 1,5-Benzodiazepine and Benzimidazole Derivatives / P. Goswami, B. Das // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, Issue 11. – P. 1685–1693. <https://doi.org/10.1080/00397910903161686>
5. Palladium-mediated Approach to Dibenzo[b,e][1,4]diazepines and Benzopyrido-Analogues. An Efficient Synthesis of Tarpane / E. M. Beccalli, G. Brogini, G. Paladino, C. Zoni // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61, Issue 1. – P. 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.10.061>
6. Design and Synthesis of Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Inhibitors. Part 4: Biological Evaluation of Imidazobenzodiazepines as Potent PARP-1 Inhibitors for Treatment of Ischemic Injuries / D. Ferraris, R. P. Ficco, D. Dain et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11, Issue 17. – P. 3695–3707. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00333-x](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00333-x)
7. Tricyclic Benzimidazoles as Potent Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors / D. J. Skaltitzky, J. T. Marakovits, K. A. Maegley et al. // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, Issue 2. – P. 210–213. <https://doi.org/10.1021/jm0255769>
8. Design, Synthesis, and Evaluation of 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-1-ones as Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase / J. G. Tikhe, S. E. Webber, Z. Hostomsky et al. // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 47, Issue 22. – P. 5467–5481. <https://doi.org/10.1021/jm030513r>
9. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Fused  $\beta$ -Homophenylalanine Derivatives as Potent DPP-4 Inhibitors / T. Jiang, Y. Zhou, Z. Chen et al. // Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 6, Issue 5. – P. 602–606. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00074>
10. Discovery and Structure-Activity Relationships of Imidazole-Containing Tetrahydrobenzodiazepine Inhibitors of Farnesyltransferase / C. Z. Ding, R. Batorsky, R. Bhide et al. // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42, Issue 25. – P. 5241–5253. <https://doi.org/10.1021/jm990391w>
11. Design and Synthesis of DNA-encoded Libraries Based on a Benzodiazepine and a Pyrazolopyrimidine Scaffold / M. K. Škopić, O. Bugain, K. Jung et al. // Med. Chem. Commun. – 2016. – Vol. 7, Issue 10. – P. 1957–1965. <https://doi.org/10.1039/c6md00243a>
12. Cycloalkyl[b][1,4]diazepinoindoles are Agonists at the Human 5-HT<sub>2C</sub> Receptor / A. L. Sabb, R. L. Vogel, G. S. Velmanier et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, Issue 10. – P. 2603–2607. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.100>
13. Clozapine Derived 2,3-Dihydro-1*H*-1,4- and 1,5-Benzodiazepines with D4 Receptor Selectivity: Synthesis and Biological Testing / T. Hussener, H. Hübner, P. Gemeiner, R. Troschütz // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, Issue 10. – P. 2625–2637. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.03.023>
14. Benzodioxane-benzamides as New Bacterial Cell Division Inhibitors / G. Chiodini, M. Pallavicini, C. Zanutto et al. // Eur. Med. Chem. – 2015. – Vol. 89, Issue 7. – P. 252–265. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.100>
15. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-one (TIBO) Derivatives / H. J. Breslin, M. J. Kukla, D. W. Ludovici et al. // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38, Issue 5. – P. 771–793. <https://doi.org/10.1021/jm00005a005>
16. Pat. WO2007040435 (A1). Novel 5,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-4(*H*)-one Derivatives for the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. Henriksson, A. Lisius, P. Sjö, P. Storm; Astra Zeneca Ab. – Declared: 2.10.2006 ; published: 12.04.2007.
17. Pat. US 20070197608 A1. Piperazine as Oxitocin Agonists / P. Hudson, G. P. W. Pitt, A. R. Batt, M. B. Roe. – Declared: 02.09.2004 ; published: 23.08.2007.
18. Daly, J. W. Imidazodiazepinediones: A New Class of Adenosine Receptor Antagonists / J. W. Daly, I. Hide, P. K. Bridson // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33, Issue 10. – P. 2818–2821. <https://doi.org/10.1021/jm00172a022>
19. Synthesis of Azepinomycin and its  $\beta$ -D-Ribofuranoside / K. Isshiki, Y. Takahashi, H. Iinuma et al. // J. Antibiot. – 1987. – Vol. 40, Issue 10. – P. 1461–1463.

20. Synthesis of 5-hydroxy- and 5-sulfanyl-substituted [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines / S. V. Kemsiiy, N. A. Syrota, A. V. Bol'but et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2018. – Vol. 54, Issue 8. – P. 789–795 <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2350-7>
21. Analogs of iso-azepinomycin as potential transition-state analog inhibitors of guanase: Synthesis, biochemical screening, and structure–activity correlations of various selectively substituted imidazo[4,5-e][1,4]diazepines / S. Tantravedi, S. Chakraborty, N. H. Shan et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, Issue 17. – P. 4893–4903. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.069>
22. Bol'but, A. V. Synthesis of New Di-, Tetra-, and Hexahydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepine Derivatives / A. V. Bol'but, S. V. Kemsiiy, M. V. Vovk // *Rus. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, Issue 7. – P. 991–1002. <https://doi.org/10.1134/s1070428012070172>

## References

1. Kaur, N., & Kishore, D. (2014). Synthetic Strategies Applicable in the Synthesis of Privileged Scaffold: 1,4-Benzodiazepine. *Synthetic Communications*, 44 (10), 1375–1413. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.772202>
2. Bhatia, M. S., Choudhari, P. B., Ingale, K. B., Zarekar, B. E. (2008). Synthesis, Screening and QSAR Studies of 2,4-Disubstituted 1,5-Benzodiazepine Derivatives. *Oriental Journal of Chemistry*, 24 (1), 147–152.
3. Alizadeh, A., & Zohreh, N. (2010). A Facile and Efficient Synthesis of Arylsulfonamido-Substituted 1,5-Benzodiazepines and N-[2-(3-Benzoylthioureido)aryl]-3-oxobutanamide Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 93 (6), 1221–1226. <https://doi.org/10.1002/hlca.200900364>
4. Goswami, P., & Das, B. (2010). Organocatalyzed One-Pot Synthesis of Substituted 1,5-Benzodiazepine and Benzimidazole Derivatives. *Synthetic Communications*, 40 (11), 1685–1693. <https://doi.org/10.1080/00397910903161686>
5. Beccalli, E. M., Brogini, G., Paladino, G., & Zoni, C. (2005). Palladium-mediated approach to dibenzo[b,e][1,4]diazepines and benzopyrido-analogues. An efficient synthesis of tarpane. *Tetrahedron*, 61 (1), 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.10.061>
6. Ferraris, D., Ficco, R. P., Dain, D., Ginski, M., Lautar, S., Lee-Wisdom, K., ... Kalish, V. J. (2003). Design and synthesis of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors. part 4: Biological evaluation of imidazobenzodiazepines as potent PARP-1 inhibitors for treatment of ischemic injuries. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11 (17), 3695–3707. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00333-x](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00333-x)
7. Skaltitzky, D. J., Marakovits, J. T., Maegley, K. A., Ekker, A., Yu, X.-H., Hostomsky, Z., ... Golding, B. T. (2003). Tricyclic Benzimidazoles as Potent Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2), 210–213. <https://doi.org/10.1021/jm0255769>
8. Tikhe, J. G., Webber, S. E., Hostomsky, Z., Maegley, K. A., Ekkers, A., Li, J., ... Newell, D. R. (2004). Design, Synthesis, and Evaluation of 3,4-Dihydro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-ones as Inhibitors of Poly(ADP-Ribose). *Polymerase. Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (22), 5467–5481. <https://doi.org/10.1021/jm030513r>
9. Jiang, T., Zhou, Y., Chen, S., Sun, P., Zhu, J., Zhang, Q., ... Shen, J. (2015). Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Fused  $\beta$ -Homophenylalanine Derivatives as Potent DPP-4 Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6 (5), 602–606. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00074>
10. Ding, C. Z., Batorsky, R., Bhidi, R., Chao, H. J., Cho, Y., Chong, S., ... Hunt, J. T. (1999). Discovery and Structure–Activity Relationships of Imidazole-Containing Tetrahydrobenzodiazepine Inhibitors of Farnesyltransferase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (25), 5241–5253. <https://doi.org/10.1021/jm990391w>
11. Škopić, M. K., Bugain, O., Jung, K., Onstein, S., Brandherm, S., Kalliokoski, T., & Brunschweiler, A. (2016). Design and synthesis of DNA-encoded libraries based on a benzodiazepine and a pyrazolopyrimidine scaffold. *MedChemComm*, 7 (10), 1957–1965. <https://doi.org/10.1039/c6md00243a>
12. Sabb, A. L., Vogel, R. L., Welmaker, G. S., Sabalski, J. E., Coupet, J., Dunlop, J., ... Harrison, B. (2004). Cycloalkyl[b][1,4]benzodiazepinoindoles are agonists at the human 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (10), 2603–2607. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.100>
13. Hussener, T., Hübner, H., Gmeiner, P., & Troschütz, R. (2004). Clozapine derived 2,3-dihydro-1H-1,4- and 1,5-benzodiazepines with D<sub>4</sub> receptor selectivity: synthesis and biological testing. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (10), 2625–2637. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.03.023>
14. Chiodini, G., Pallavicini, M., Zanolto, C., Bissa, M., Radaelli, A., Straniero, V., ... Valoti, E. (2015). Benzodioxane-benzamides as new bacterial cell division inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 252–265. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.100>
15. Breslin, H. J., Kukla, M. J., Ludovici, D. W., Mohrbacher, R., Ho, W., Miranda, M., ... Leo, G. (1995). Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) Derivatives. 3. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (5), 771–793. <https://doi.org/10.1021/jm00005a005>
16. Pat. WO2007040435 (A1). (2007). Novel 5,6-dihydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-4(H)-one Derivatives for the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Declared 2.10.2006; published 12.04.2007.
17. Pat. US 20070197608 A1. (2007). Piperazine as Oxitocin Agonists. Declared 02.09.2004; published 23.08. 2007.
18. Daly, J. W., Hide, I., & Bridson, P. K. (1990). Imidazodiazepinediones: a new class of adenosine receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (10), 2818–2821. <https://doi.org/10.1021/jm00172a022>
19. Isshiki K., Takahashi Y., Iinuma H., Naganawa H., Umezawa Y., Takeuchi T., Umezawa H., Nishimura S., Okada N., Tatsuta K. 1987. Synthesis of Azepinomycin and its  $\beta$ -D-Ribofuranoside. *Journal of Antibiotics*, 40(10), 1461–1463.
20. Kemsiiy, S. V., Syrota, N. A., Bol'but, A. V., Dorokhov, V. I., & Vovk, M. V. (2018). Synthesis of 5-hydroxy- and 5-sulfanyl-substituted [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 54 (8), 789–795. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2350-7>
21. Tantravedi, S., Chakraborty, S., Shah, N. H., Fishbein, J. C., & Hosmane, R. S. (2013). Analogs of iso-azepinomycin as potential transition-state analog inhibitors of guanase: Synthesis, biochemical screening, and structure–activity correlations of various selectively substituted imidazo[4,5-e][1,4]diazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21 (17), 4893–4903. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.069>
22. Bol'but, A. V., Kemsiiy, S. V., & Vovk, M. V. (2012). Synthesis of new Di-, Tetra-, and hexahydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepine derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48 (7), 991–1002. <https://doi.org/10.1134/s1070428012070172>

Надійшла до редакції 05.11.2018 р.